

Revisão integrativa: associação entre eventos trombóticos e pacientes com covid-19

Integrative review: association between thrombotic events and patients with covid-19

Ulisses Ferreira de Farias¹, Rian Vilar Lima², Rafaela Elizabeth Bayas Queiroz³, Ana Karoline da Costa Ribeiro⁴

¹Médico pelo Centro Universitário Santa Maria, Cajazeiras - PB, em 2018; Residente do 3º ano de Medicina de Emergência pela Escola de Saúde Pública do Ceará.

²Estudante de Medicina pela Universidade de Fortaleza.

³Médica Emergencista (ESP-CE) e doutora em ciências médicas (FMUSP) professora da UNIFOR do DPP 2 e LH7, preceptora da Residência Médica de Medicina de Emergência (ESP-CE), médica plantonista do IJF, atua na gestão da CEMERGE.

⁴Professora adjunta Universidade de Fortaleza.

To cite this article: Farias U.F.; Rolim C.F.F.; Lima R.V.; Queiroz R.E.B.; Ribeiro A.K.C. Revisão integrativa: associação entre eventos trombóticos e pacientes com covid-19. Brazilian Journal of Emergency Medicine 2024; 4: 00-00.

RESUMO

Este artigo revisa a relação entre a COVID-19 e eventos tromboembólicos, focando em Tromboembolismo Pulmonar (TEP) e Trombose Venosa Profunda (TVP). Foram analisados dez estudos entre junho e dezembro de 2021. Os resultados evidenciam uma ligação significativa entre a COVID-19 e a ocorrência desses eventos, atribuída à resposta inflamatória exacerbada e à hipercoagulabilidade sistêmica. Além disso, fatores de risco como idade avançada e gravidade da infecção foram identificados como contribuintes para um maior risco de complicações tromboembólicas. É ressaltada a importância da identificação precoce e da implementação de estratégias preventivas para mitigar essas complicações em pacientes com COVID-19.

Palavras-chave: COVID-19. Embolismo Pulmonar. Trombose Venosa

ABSTRACT

This article reviews the relationship between COVID-19 and thromboembolic events, focusing on Pulmonary Thromboembolism (PTE) and Deep Vein Thrombosis (DVT). Ten studies were analyzed between June and December 2021. The results show a significant link between COVID-19 and the occurrence of these events, attributed to the exacerbated inflammatory response and systemic hypercoagulability. In addition, risk factors such as advanced age and severity of infection were identified as contributors to an increased risk of thromboembolic complications. The importance of early identification and implementation of preventive strategies to mitigate these complications in COVID-19 patients is highlighted

Key-words: COVID-19. Pulmonary Embolism. Venous Thrombosis

INTRODUÇÃO

Em dezembro de 2019, foram relatados em Wuhan, capital e maior cidade da província de Hubei na China, os primeiros casos da COVID-19. Consequentemente, cerca de três meses depois, foi declarada uma pandemia global pela Organização Mundial da Saúde (OMS)¹.

A COVID-19 espalhou-se rapidamente como uma ameaça infecciosa mundial. Essa síndrome respiratória aguda grave causada pelo SARS-CoV-2 provou ser a responsável por essa condição de alta transmissibilidade, com morbidade significativa e alta letalidade².

A doença, inicialmente reconhecida por manifestações principalmente respiratórias, mostrou-se mais complexa, afetando outros sistemas, incluindo imunológico, gastrointestinal, neurológico e cardiovascular, sendo este último um importante marcador de progressão e mortalidade da doença^{1,2}.

Um fator preocupante que surgiu com a COVID-19 foi o desfecho de coagulação sistêmica, com trombose macrovascular e microvascular, o que denota mau prognóstico geral. De acordo com Capell e colaboradores³, a incidência desses eventos, venosos ou arteriais, em pacientes hospitalizados pode ser de 1 em 6, e de até 1 em 3 em pacientes que necessitam de cuidados intensivos.

Em casos graves da doença, devido à inflamação sistêmica, podem ocorrer coagulopatias com certas características laboratoriais semelhantes à coagulação intravascular disseminada (CIVD). Parâmetros anormais, como níveis elevados de d-dímero, estão associados a aumento do risco de tromboembolismo, falência de órgãos e morte em pacientes hospitalizados com COVID-19⁴.

O tromboembolismo foi descrito como uma das principais complicações cardiovasculares, contribuindo para piores desfechos. Mecanismos fisiopatológicos ligados ao vírus podem predispor as pessoas infectadas a eventos tromboembólicos, incluindo a resposta inflamatória à viremia, distúrbio da função endotelial no pulmão e o estado de hipercoagulabilidade⁵.

Os relatórios iniciais mostraram um alto risco de tromboembolismo venoso (TEV), em especial Trombose Venosa Profunda (TVP) e Tromboembolismo Pulmonar (TEP), em pacientes hospitalizados com COVID-19 grave. Contudo, mesmo havendo vários relatos nessa temática, muitos destes em séries individuais e concentrados por regiões e hospitais, a cascata de eventos fisiopatológicos e os seus desdobramentos associados ao TEV e TVP necessitam de maiores estudos⁶.

Devido a esse estado hipercoagulável pronunciado, a atenção se concentrou no tratamento antitrombótico

para reduzir a morbidade e a mortalidade. Estudos observacionais sugeriram que o tratamento preventivo com anticoagulantes pode melhorar os resultados clínicos, entretanto a terapêutica não será o enfoque deste artigo⁶.

Dessa forma, pelo exposto, esta revisão integrativa de literatura tem por objetivo verificar, com base em publicações realizadas no segundo ano de pandemia do novo Coronavírus, a relação entre os pacientes acometidos pela COVID-19 e os eventos tromboembólicos, com enfoque em TEP e TVP.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo descritivo, do tipo revisão integrativa de literatura, realizado no período de junho a dezembro de 2021. Foi seguido o processo metodológico proposto por Whittemore e Knafl⁷ e baseado no guia Preferred Reporting Items For Systematic Review and Meta-analysis (PRISMA) de 2020⁸. A pesquisa foi realizada a partir das seguintes etapas: 1) identificação do tema e elaboração da pergunta norteadora da pesquisa; 2) busca ou amostragem na literatura seguindo os critérios estabelecidos para inclusão e exclusão de estudos; 3) coleta de dados; 4) análise crítica dos estudos incluídos; 5) discussão dos resultados, a partir da interpretação e síntese destes. Desta maneira, para conduzir esta revisão, formulou-se a seguinte questão norteadora: Qual é a associação da trombose venosa profunda e o tromboembolismo pulmonar em pacientes com a COVID-19?

A pesquisa ocorreu nas bases de dados Biblioteca Virtual de Saúde (BVS), Public Medline (PUBMED), Scientific Electronic Library Online (SciELO) e Literatura Latino-Americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS); e foram utilizados os seguintes descritores: COVID-19, tromboembolia pulmonar e trombose venosa profunda, conforme o vocabulário Descritores Controlados de Ciências da Saúde (DeCS). Foi utilizado o operador booleano "AND" como estratégia de cruzamento desses descritores conforme a seguir: tromboembolismo pulmonar AND COVID-19; trombose venosa profunda AND COVID-19.

Como pontos para análise crítica dos dados obtidos foram escolhidos: objetivos, principais resultados e conclusão de cada estudo, sendo apresentados e discutidos a seguir.

RESULTADOS

Assim, após a análise detalhada, foram incluídos textos completos, e estudos de meta análises e revisões integrativas, ensaios clínicos e estudos de coorte entre junho a dezembro de 2021, totalizando 11 artigos. Foram excluídos os textos escritos em outros idiomas que

não inglês, revisão de literatura, textos de livros, textos incompletos e textos com acesso restrito a assinatura particular. Desta forma, foram encontrados 12.209 artigos expostos na Tabela 1.

Em um segundo momento, para propiciar uma pesquisa mais criteriosa e específica foi realizada a associação dos DeCS com o descritor Booleano AND, na qual foram encontrados, como mostra os seguintes resultados apresentados na Figura 01:

Estudos destacam a relação entre eventos tromboembólicos e COVID-19, influenciada por fatores de risco como idade avançada, sexo masculino e comorbidades.

Na Tabela 02 a seguir é apresentada uma síntese de estudos que merecem ser destacados por sua íntima relação com o tema e conforme os pontos escolhidos para análise, anteriormente citados.

DISCUSSÃO

Nos trabalhos de metanálise apresentados na tabela, verificamos alguns estudos realizados com pacientes com COVID-19 e a provável associação da condição com eventos trombóticos como TVP e TEP, por diversos mecanismos conforme ilustrado na Figura 02.

Tabela 1. Descritores controlados de ciências da saúde.

DeSC	PubMed	LILACS	SciELO
COVID-19	2.361	6.903	441
Pulmonary Thromboembolism	409	840	2
Deep Venous Thrombosis	593	660	0

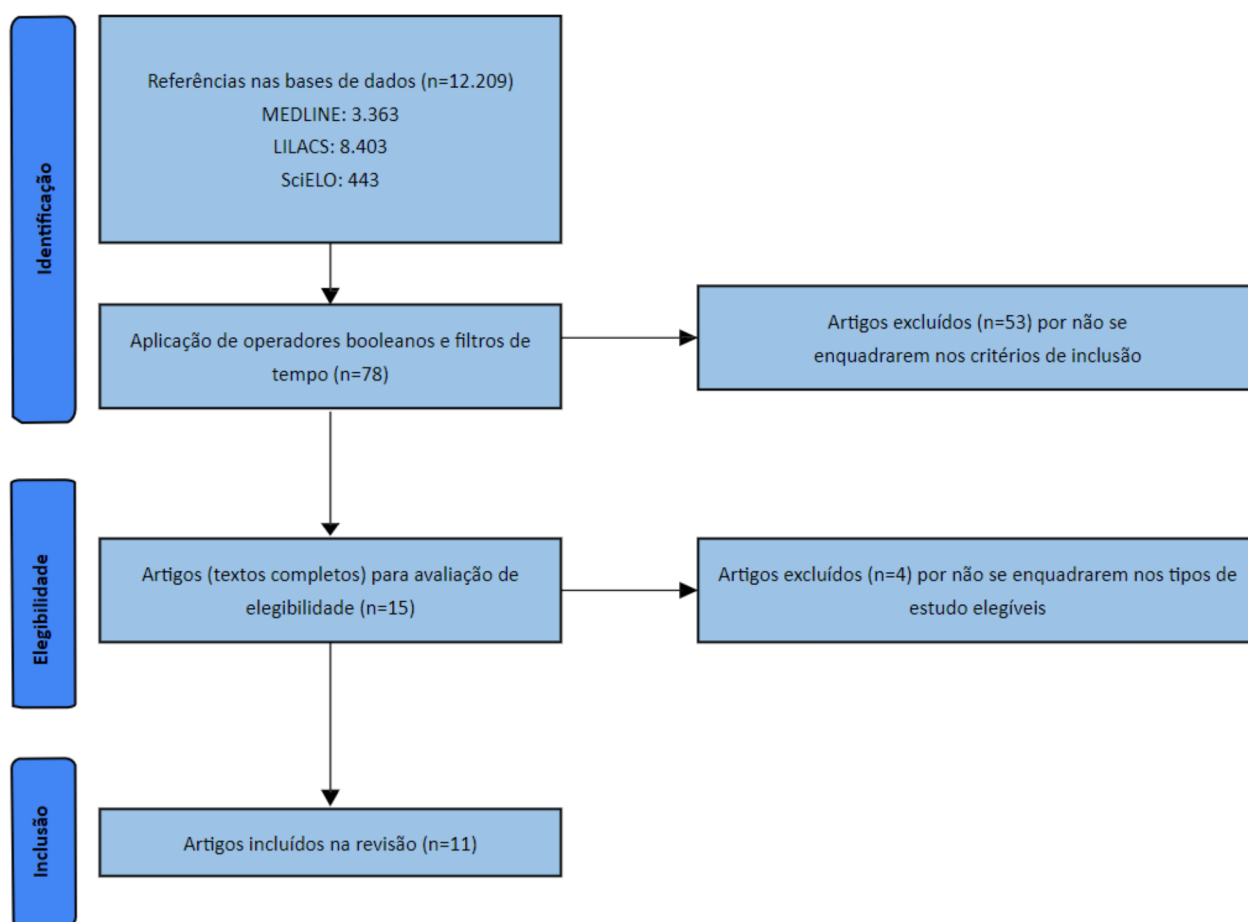


Figura 1. Fluxograma detalhando o processo de busca de acordo com PRISMA 2020.

Tabela 2. Caracterização dos estudos quanto aos objetivos, principais resultados e conclusão.

ANO	AUTOR(ES)	TÍTULO (Traduzido)	RESULTADOS	CONCLUSÃO	
1	2021	GOMÉZ, C.A.; et al	Mortalidade e fatores de risco associados a pulmonar embolia na doença de coronavírus pacientes de 2019: uma revisão sistemática e metanálise	Dezesseis (16) ensaios clínicos com 5.826 pacientes foram elegíveis. Houveram associações significativas de TEP com o gênero masculino, ventilação mecânica, internação em UTI, dosagem de d-dímero (diferença principal=5,04 g/mL) e PCR (MD=1,97 mg/dL) concentrações sem correlação significativa entre TEP e mortalidade, bem como outros parâmetros ou comorbidades. Depois de omitir um ensaio clínico com estrito critério de seleção para profilaxia anticoagulante, benefício da profilaxia anticoagulante foi observado.	Identificou-se os fatores de risco associados à TEP em pacientes com COVID-19 e apoiaram o benefício terapêutico da profilaxia anticoagulante contra TEP nesta população de pacientes.
2	2021	LIU, Y., et al.	Uma revisão sistemática e meta-análise de incidência, prognóstico, indicadores laboratoriais de tromboembolismo venoso em pacientes hospitalizados com doença de coronavírus 2019	No geral, 4.382 pacientes hospitalizados com COVID-19 foram incluídos. Os homens representaram significativamente mais pacientes do que as mulheres. A incidência total de TEV entre os pacientes com COVID-19 foi de 28,3%, com uma incidência de 38,0% e 17,2% entre aqueles com COVID-19 grave e geral, respectivamente. A incidência total de TVP das extremidades inferiores foi de 18,3%. A incidência de TVP foi de 22,1% e 12,8% naqueles com COVID-19 grave e geral, respectivamente. A incidência total de embolia pulmonar foi de 17,6%, com uma taxa de 21,7% em casos graves e 12,5% em casos gerais. Quando a gravidade da COVID-19 não foi classificada, a mortalidade para os pacientes com TEV não foi significativamente maior do que para aqueles sem TEV. No entanto, entre os pacientes com COVID-19 grave, aqueles que desenvolveram TEV tiveram mortalidade significativamente maior em comparação com aqueles sem TEV. Os pacientes com COVID-19 e TEV tiveram níveis de d-dímero significativamente mais altos do que pacientes semelhantes sem TEV.	A ocorrência de TEV, TVP e TEP tem sido substancial entre pacientes hospitalizados com COVID-19, especialmente entre aqueles com COVID-19 grave. Pacientes com COVID-19 grave e TEV tiveram maior mortalidade em comparação com pacientes semelhantes sem TEV. Um nível aumentado de d-dímero pode ser um indicador da ocorrência de TEV em pacientes com COVID-19.
3	2020	ZHANG, R.; et al.	Revisão sistemática e metanálise da prevalência de eventos tromboembólicos venosos no novo coronavírus doença-2019 pacientes	Quarenta estudos clínicos envolvendo 7.966 pacientes hospitalizados com COVID-19 foram incluídos. A prevalência de TEV foi de 13% em pacientes consecutivos, 7% em pacientes fora da UTI; e 31% em pacientes de UTI. Pacientes de UTI tiveram a maior prevalência de TEP entre os três grupos vs 8% em pacientes consecutivos, 4% em pacientes fora da UTI. Os pacientes da UTI também tiveram a maior prevalência de TVP (25% vs 7% em pacientes consecutivos e 7% fora da UTI). A análise de subgrupo mostrou uma melhoria de três vezes no TEP e taxas de detecção de TVP em pacientes internados e não internados em UTI com COVID-19 quando o teste de triagem para TEV foi aplicado. Nas configurações de testes de triagem para TEV, pacientes de UTI têm uma prevalência significativamente maior de TEP (37% vs 10%) e TVP (40% vs 12%) versus pacientes fora da UTI.	Concluiu-se que TEV é comum em pacientes hospitalizados com COVID-19, especialmente entre pacientes de UTI. Testes de triagem para TEP e TVP podem melhorar significativamente as taxas de detecção em pacientes de UTI e não UTI com COVID-19 do que testes baseados na suspeita clínica.

4	2020	ROCON, L.; et al.	Incidência de embolia pulmonar aguda em pacientes com COVID-19: sistemática revisão e metanálise.	Analizados dados de 7.178 pacientes com COVID-19 (idade média de 60,4 anos) incluídos em 23 estudos. Entre os pacientes internados em enfermarias gerais e UTIs, a incidência agrupada intra-hospitalar de TEP foi de 14,7% dos casos e 23,4%, respectivamente. As artérias pulmonares segmentares/subsegmentares foram mais frequentemente envolvidas em comparação com artérias principais/lobares (6,8% vs 18,8%). Angiotomografia de Tórax foi usada apenas em 35,3% dos pacientes com infecção por COVID-19 em 06 estudos.	A incidência intra-hospitalar de TEP aguda entre pacientes com COVID-19 é maior em pacientes de UTI em comparação aos internados em enfermarias gerais. A angiotomografia de tórax raramente foi usada, sugerindo uma potencial subestimação dos casos de TEP.
5	2020	LU, Y.; et al.	Uma meta-análise da incidência de tromboembolismo venoso e impacto da anticoagulação na mortalidade em pacientes com COVID-19	Após uma pesquisa no banco de dados, 25 estudos observacionais (20 sobre a incidência de TEV e 5 sobre a relação entre anticoagulação e mortalidade) foram incluídos. As taxas de incidência agrupadas de TEV, TEP e TVP em pacientes hospitalizados com COVID-19 foram de 21%, 15% e 27%, respectivamente. Uma metanálise de 05 estudos encontrou que a anticoagulação não foi associada a um risco aumentado de mortalidade em pacientes hospitalizados com COVID-19.	A incidência de TEV entre pacientes hospitalizados com COVID-19 foi alta. Estudos são urgentemente necessários para avaliar os papéis da anticoagulação profilática e terapêutica na COVID-19.
6	2021	MAI, Vicky; et al.	Tromboembolismo venoso em COVID-19 em comparação com não-COVID-19 coortes: Uma revisão sistemática com meta-análise	07 estudos (41.768 pacientes) avaliaram TEV em coortes com COVID-19 em comparação com coortes sem COVID-19. O risco geral de TEV, TEP e TVP não foi significativamente diferente entre COVID-19 e não-COVID-19. No entanto, análises de subgrupos sugeriram um aumento do risco de TEV entre coortes CODID-19 versus não COVID-19 quando apenas pacientes hospitalizados dentro uma unidade de terapia intensiva (UTI) foram considerados, o que não foi observado em coortes de pacientes predominantemente fora da UTI.	Não houve diferença no TEV nas coortes COVID-19 em comparação com as coortes não COVID-19, exceto para o subgrupo de pacientes internos na UTI.

7	2020	PORFÍDIA, A.; et al.	Tromboembolismo venoso em pacientes com COVID-19: revisão sistemática e metanálise	3.487 pacientes de 30 estudos foram incluídos. Com base em comprovativo de qualidade muito baixa devido à heterogeneidade e risco de viés, a incidência de TEV foi de 26%. TEP com ou sem TVP ocorreu em 12% dos pacientes e TVP isolada em 14%. Estudos usando algoritmos padrão para suspeita clínica de TEV relataram TEP em 13% dos pacientes e TVP em 6%, em comparação com 11% e 24% em estudos usando outras estratégias de diagnóstico ou internação do paciente. Em pacientes internos em UTI, TEV ocorreu em 24%, TEP em 19% e TVP apenas em 7%. Os valores correspondentes em enfermarias gerais foram respectivamente 9%, 4% e 7%.	O TEV representa uma complicação frequente em pacientes hospitalizados com COVID-19 e geralmente ocorre como TEP. O limiar para desenvolver suspeita clínica deveria ser baixo para testes diagnósticos.
8	2021	KOLLIAS, Anastasios; et. al;	Tromboembolismo venoso na COVID-19: Uma revisão sistemática e meta-análise	Entre 47 estudos candidatos (n = 6.459; 33 na Europa), 17 estudos (n = 3.973; idade ponderada 63,0 anos, homens 60%, Unidade de Terapia Intensiva 16% relataram a prevalência de TEP com uma estimativa agrupada de 32% e 32 estudos (n = 2.552; idade ponderada 62,6 anos, homens 57%, UTI 49% declararam a prevalência de TVP com uma estimativa combinada de 27%. Um total de 36 estudos informou o uso de pelo menos um tratamento antitrombótico profilático para a maioria de seus pacientes. A análise de meta-regressão mostrou que a prevalência de TEV foi maior em estudos com maior porcentagem de pacientes de UTI e maiores valores médios de d-dímero da população de estudo, e menor em estudos com dose de padrão de anticoagulação em 50% da população em comparação com estudos com dosagem profilática de anticoagulação em < 50% da população. O Odds Ratio agrupado para morte em pacientes com COVID-19 e TEV versus aqueles sem TEV (17 estudos, n = 2882) foi de 2,1.	Pacientes hospitalizados com COVID-19 grave apresentam alto risco de TEV, apesar da anticoagulação profilática.

09	2021	JIMÉNEZ, D.; et al.	Incidência de TEV e sangramento entre Pacientes hospitalizados com doença do coronavírus-2019: Uma revisão sistemática e meta-análise	A incidência agrupada foi de 17,0% para TEV, 12,1% para TVP, 7,1% para TEP, 7,8% para sangramento e 3,9% para sangramento maior. Em meta-análises de subgrupos, a incidência de TEV foi maior quando avaliado de acordo com a triagem (33,1 % vs 9,8 % pelo diagnóstico clínico), entre pacientes na UTI (27,9% vs 7,1% na enfermaria), em estudos prospectivos (25,5% vs 12,4% em estudos retrospectivos), e com a inclusão de trombose associados a cateter/TVP distal isolada e TEPs subsegmentares. A estimativa de incidência agrupada mais alta de sangramento foi relatada para pacientes recebendo anticoagulação de dose protetora ou total (21,4%) e o menor no único estudo prospectivo que avaliou eventos hemorrágicos (2,7%).	Entre os pacientes hospitalizados com COVID-19, a estimativa global agrupada incidência de TEV foi de 17,0%, com taxas mais altas com triagem de rotina, inclusão de TVP distal, e TEP subsegmentar, em pacientes críticos e em estudos prospectivos. Eventos hemorrágicos foram observados em 7,8% dos pacientes e foram sensíveis ao uso de doses escalonadas de anticoagulantes e na natureza da coleta de dados.
10	2020	SUH, Y.J.; et al.	Embolia Pulmonar e Trombose Venosa Profunda em COVID-19: uma revisão sistemática e meta-análise	Vinte e sete estudos com 3.342 pacientes com COVID-19 foram incluídos na análise. As taxas de incidência agrupadas de TEP e TVP foram 16,5% e 14,8%, respectivamente. TEP era mais frequente em pacientes internos em UTIs (24,7% vs 10,5% naqueles não internos na ITU) e em estudos com triagem universal por angiografia pulmonar por TC. TVP se apresentou em 42,4% dos pacientes com TEP. Os testes de d-dímero tiveram uma área sob uma curva característica de operação do receptor de 0,737 para TEP, e níveis de d-dímero de 500 e 1000 mg/L mostraram alta sensibilidade (96% e 91%, respectivamente), mas baixa especificidade (10% e 24%, respectivamente).	TEP e TVP ocorreram em 16,5% e 14,8% dos pacientes com doença do coronavírus 2019 (COVID-19), respectivamente, e mais da metade dos pacientes com TEP não apresentavam TVP. Os limites dos níveis de D dímero usado para excluir TEP em diretrizes preexistentes parece aplicável a pacientes com COVID-19.

11 2020

MINNO, A.;
et al

COVID-19 e
Tromboembolismo
Venoso: Uma meta-
análise de estudos de
literatura

Vinte estudos envolvendo 1.988 pacientes com COVID-19 foram incluídos. A prevalência média ponderada de TEV foi de 31,3 %. A PMP da TVP foi 19,8 %, enquanto a PMP do TEP foi de 18,9%. Resultados semelhantes foram obtidos quando analisaram especificamente estudos sobre pacientes internos em UTIs e em pacientes sob profilaxia antitrombótica. Os modelos de regressão apreciam que o aumento da idade estava associado a uma maior prevalência de TEV, TVP e TEP, enquanto um índice de massa corporal crescente foi associado a uma prevalência crescente de TEP (escore Z = 2,01, = 0,04). O sexo masculino não influenciou os resultados.

A taxa de complicações tromboembólicas em pacientes com COVID-19 é definitivamente alta.

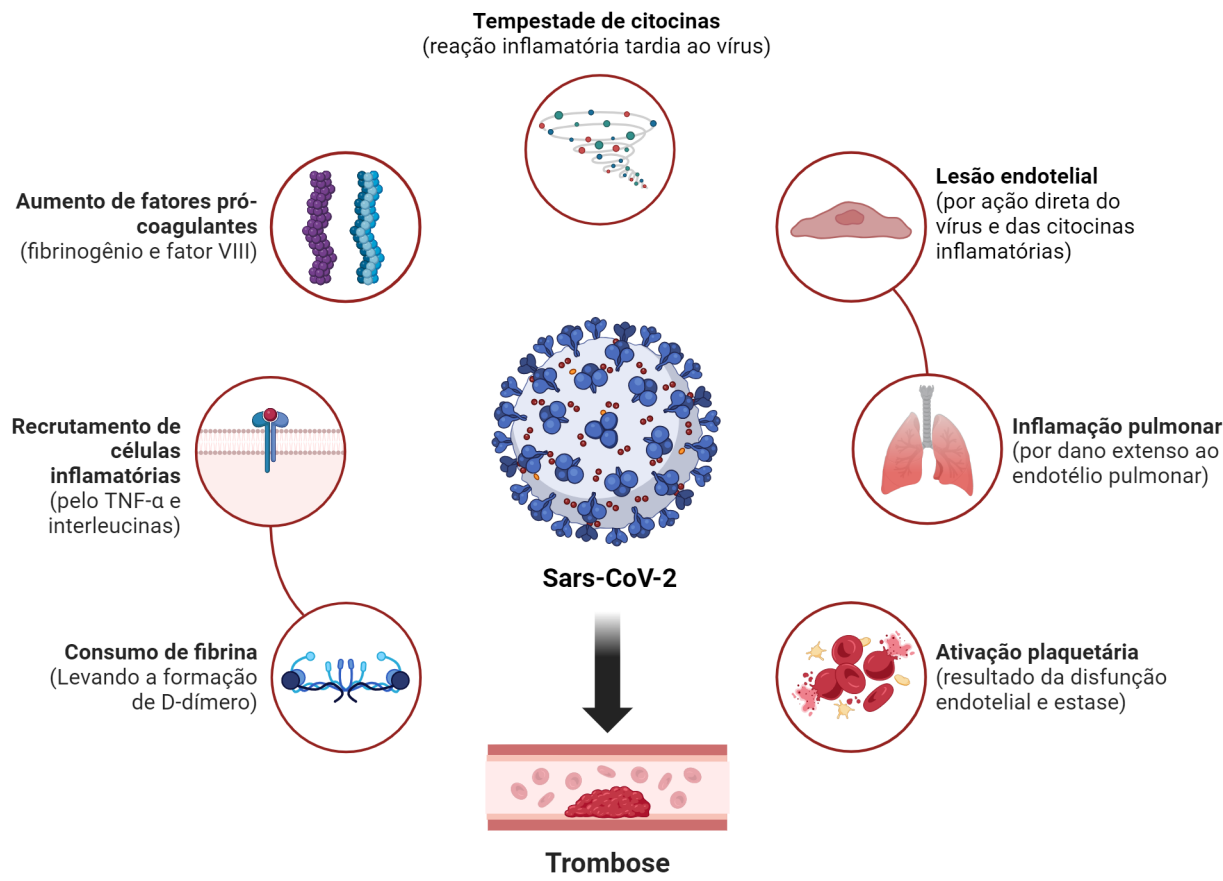


Figura 2. Representação esquemática dos possíveis mecanismos pró-trombóticos do Sars-CoV-2. Adaptado de Suh et al, 2021 e Rostami et al, 2020.

A COVID-19 é considerada uma doença altamente infecciosa, que muitas vezes tem evolução ruim, sendo associada a um índice alto de mortalidade. A doença pode acometer os sistemas respiratório, cardiovascular e renal¹⁰.

Diante da gravidade e impacto da doença na saúde pública, fez-se necessário o desenvolvimento de estudos sobre o assunto, visando entender com mais afinco a relação dessa doença com vários fatores e desfechos, dentre eles os eventos de coagulação sistêmica, foco desta discussão.

Estudos apontam que a COVID-19 é uma doença vascular¹¹. O vírus SARS-CoV-2 pode agir diretamente nas células endoteliais, o que leva a lesões nesse local. Vale considerar que o estado de hipercoagulação tem sido bem reconhecido em indivíduos com a doença, nos quais apresentam fatores pró-coagulantes circulantes em níveis elevados, dentre esses fatores destacam-se o fator VIII e fibrinogênio, verificados em indivíduos com essa enfermidade. Como consequência, algumas condições podem se apresentar mais comumente nesses indivíduos, tais como: tromboembolismo venoso (TEV), que por sua vez pode se manifestar como trombose venosa profunda (TVP) e tromboembolismo pulmonar¹⁰.

Nos estudos de Rocon e colaboradores¹¹, diversas investigações apontaram uma associação entre a patogênese da COVID-19 e um padrão pró-coagulante que parece estar implicado em um risco maior de eventos trombóticos arteriais e venosos. O TEP, por exemplo, surge então como uma grande preocupação, sendo uma potencial complicação grave da infecção. Esse estudo relata algumas questões para a prática clínica, que vão desde altas taxas de pacientes com TEP agudo em pacientes infectados pelo vírus, tornando-se urgente a adequação do regime terapêutico para redução de complicações, até as subnotificações de casos de COVID-19 associados ao TEP.

Os autores supracitados afirmam que apenas um terço de 7.178 pacientes foram submetidos a angiotomografia pulmonar para fins diagnósticos, corroborando a afirmação de que os diagnósticos de TEP são largamente subestimados em pacientes com COVID-19. Ainda ratificaram que, nesse cenário, pode ocorrer “imunotrombose” local provocada pela infecção viral e “clássico” TEV, causado, em grande parte, por fatores transitórios, como repouso no leito, existência de cateteres, hipoxemia, idade avançada do paciente e a presença de comorbidades. Além disso, locais de disfunção celular endotelial na microvasculatura do pulmão também podem influenciar nos processos trombo-inflamatórios.

De acordo com a revisão, a maioria dos casos de TEV foi seguida por TEP com ou sem TVP concomitante. A junção da ativação sistêmica de coagulação, alteração extensa no

endotélio pulmonar e do processo inflamatório provocado pelo vírus pode acarretar inflamação pulmonar difusa, coagulopatia intravascular e trombose arterial pulmonar.

Ao longo da revisão, pôde-se perceber quadros de coagulação intravascular disseminada (CIVD), com surgimento de microtrombos em diferentes órgãos, bem como na circulação pulmonar e TEV, informações presentes em indivíduos com complicações da COVID-19.

Até os presentes dados relatados, verificou-se que os autores concordam quanto à presença de processos inflamatórios que contribuem para a formação de trombos, através de uma coagulação vascular aumentada. A tempestade de citocinas e os microtrombos pulmonares observados na COVID-19 são, portanto, consistentes com o modelo de imunotrombose, que destaca a relação bidirecional entre o sistema imunológico, inflamação e geração de trombina durante infecções graves.

Por outro lado, mesmo a patogênese da COVID-19 apontando para a inflamação sistêmica excessiva, com ativação plaquetária, disfunção endotelial e estase, sequências que podem explicar o alto risco de TEV, ainda há pormenores sobre esses mecanismos que permanecem desconhecidos. De acordo com a revisão sistemática realizada por Jiménez e colaboradores, os resultados mostraram elevadas taxas associadas a TEP e TVP em pacientes com COVID-19, com maior gravidade da doença associada a essas condições, como esperado. Além disso, pacientes com TEP também tiveram TVP, sendo que a primeira condição se mostrou mais localizada na periferia das artérias pulmonares do que na porção central. Assim, os estudos revisados sugeriram que indivíduos infectados pelo coronavírus podem ter complicações com coagulopatia e que eventos pró-trombóticos associam-se a um alto risco de TEV.

Ademais, concluiu-se que COVID-19 pode ser marcada, além do tromboembolismo, por padrão microtrombótico, que surge nos pulmões decorrente de ativação maciça de coagulação, seguido de inflamação intensa e reação imunológica; e que pode resultar em oclusão e destruição geral alveolar. Esses mesmos autores discutem em seus achados a entrada do SARS-CoV-2 nas células epiteliais das vias aéreas e a promoção de uma cascata de reações inflamatórias e imunológicas, que vão desencadear infiltrações alveolares de macrófagos, monócitos e células T, como também a geração de quimiocinas e citocinas. Estas incluem: TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-8, acarretando uma degradação elevada da fibrina e uma elevação nos níveis de D-dímero. Vale frisar que o D-dímero pode manter-se alterado até quatro meses após a normalização do quadro.

Para Lu e colaboradores, na COVID-19, o primeiro mecanismo presente é a tempestade de citocinas. Vários estudos apontam concentrações plasmáticas elevadas em pacientes com essa infecção em comparação a adultos saudáveis. Quando diante de casos graves, é possível verificar níveis elevados de IL-6. A influência dessa citocina, além do TNF- α , pode alterar a sensibilidade de fatores teciduais nas superfícies das células endoteliais para os leucócitos. Autópsias de pacientes que foram a óbito por COVID-19 mostraram a presença dessas citocinas inflamatórias, que acarretaram microangiopatia trombótica. Também se acredita que a concentração de heparina vascular é diminuída durante a inflamação, o que reduz a via anticoagulante natural. Além disso, os estados de hipoxemia, hipertermia e hipovolemia podem aumentar a chance de hipercoagulabilidade.

Suh e colaboradores afirmaram que a exacerbação da resposta inflamatória provoca alteração endotelial e formação de microtrombos na árvore pulmonar, assim como já visto em outros estudos. Em uma análise histológica verificou-se, por exemplo, a presença de microangiopatia e trombose generalizada, com esses trombos alveolares numa média de nove vezes maiores que em pacientes com gripe H1N1.

Os estudos verificados apontaram alguns fatores contribuintes ou alvo das complicações pelo coronavírus. O sexo masculino, por exemplo, foi visto como um fator de risco para TEV. Isso devido aos efeitos deletérios do andrógeno nas paredes dos vasos, o que pode provocar prejuízos na função endotelial, envelhecendo as células vasculares e aumentando fatores de coagulação. Gómez e colaboradores afirmaram que, dentre os 5.826 pacientes elegíveis em 16 dos estudos analisados, 63,1% dos hospitalizados com COVID-19 eram homens, inferindo uma ligação entre o sexo masculino e a virose; porém, há a atribuição entre hábitos de vida, exposição e doenças cardiovasculares, por exemplo, associadas a essa população, o que está intimamente ligado a casos graves de infecção por coronavírus.

Nesse mesmo estudo, evidências mostraram que o TEV associado à doença pode chegar a uma taxa de 20 a 25%. Esse risco, se comparado à população geral, seria de 8%. Vale lembrar que o valor pode ainda ser subnotificado, considerando a possibilidade de que alguns indivíduos vão a óbito sem o diagnóstico preciso. Dentre os indivíduos que estão em ambiente de UTI, os fatores de risco gerais para TEV são idade avançada, TEV prévio, histórico de câncer, permanência prolongada no leito, sobrepeso, gravidez, lesão de medula espinhal, traumatismo, cirurgia recente e acidente vascular cerebral.

Sabe-se que pacientes hospitalizados com doenças agudas têm alto risco de TEV e, portanto, precisam ser avaliados rotineiramente e instituída a trombotoprofilaxia. Esse risco ocorre devido a circunstâncias típicas da hospitalização, em especial ambiente de UTI, como imobilização, sedação, e uso de vasopressores ou cateteres venosos centrais, fatores de risco relacionados ao próprio paciente, como a idade, a obesidade, sepse, câncer, imobilização, histórico pessoal de TEV, insuficiência respiratória ou cardíaca, AVC e cirurgia recente.

É essencial identificar melhores estratégias para evitar a deterioração do estado geral dos pacientes com COVID-19, em especial o aparecimento de trombos, foco desta discussão. A investigação multissistêmica, seja ambulatorial, internados em enfermarias médicas ou em unidade de cuidados intensivos, faz-se necessária. Logo, é pertinente uma triagem precisa dos indivíduos com TVP ou TEP, principalmente em ambiente hospitalar, pois pode haver subnotificação dos casos; inclusive devido à dificuldade em diferenciação entre o próprio TEP e a COVID-19. O isolamento, a exposição do paciente e o uso prévio de antitrombóticos reduzem a qualidade da avaliação para TVP.

Outros autores verificaram ainda que a profilaxia com altas doses ou mesmo doses terapêuticas de anticoagulantes em pacientes hospitalizados pela COVID-19, como tentativa de prevenção de TEV, mostrou o efeito positivo da heparina na diminuição da mortalidade desse grupo. Assim, considerando a alta incidência e prevalência dessa condição, sugere-se a trombotoprofilaxia clínica para todos os pacientes que precisam ser internados em hospitais pela COVID-19, até mesmo aqueles que não estejam em UTI. Porém, esses mesmos autores revelaram que, ainda com a terapia antitrombótica, a incidência de TEV tem sido alta, com necessidade de ajuste nas doses, visando otimizar o prognóstico desses pacientes.

Verificou-se que a própria doença associada a fatores de risco, como aumento de IMC e idade avançada, pode atuar como um estímulo trombótico adicional. Porém, os mecanismos envolvidos nessas alterações ainda não são totalmente conhecidos. Sabe-se, pois, que com o agravamento da doença, poderão existir alterações hemostáticas, como o tempo de protrombina mais longo e altos valores de D-dímero, bem como uma redução na contagem de plaquetas. Esses resultados foram vistos em pacientes que vieram a óbito.

Diante da análise da complexa relação entre COVID-19 e distúrbios de coagulação, destaca-se particularmente o risco significativo de tromboembolismo venoso (TEV) em

indivíduos infectados. Assim, esta revisão ocorre como reflexão os seguintes pontos-chave extraídos da revisão: 1) COVID-19 como doença vascular: estudos indicaram que a COVID-19 não é apenas uma doença respiratória, mas também uma doença vascular. O vírus SARS-CoV-2 afeta diretamente as células endoteliais, causando danos vasculares; 2) Padrão Pró-Coagulante: os pacientes com COVID-19 apresentaram frequência de um estado pró-coagulante, com níveis elevados de fatores como o fator VIII e o fibrinogênio. Isto contribui para um risco aumentado de tromboembolismo venoso, incluindo TVP e TEP; 3) Associação com eventos trombóticos: várias investigações sugeriram uma associação clara entre a patogênese da COVID-19 e um risco aumentado de eventos trombóticos arteriais e venosos. O TEP surge como uma preocupação significativa, podendo levar a complicações graves; 4) Imunotrombose e microtrombos: as revisões introduziram o conceito de “imunotrombose” na COVID-19, onde a infecção viral causa reações imunológicas locais específicas que levam à trombose.

CONCLUSÃO

Foi possível verificar, com foco na análise dos trabalhos de metanálises e revisões sistemáticas, a existência da relação entre COVID-19 e eventos trombóticos. Pacientes com quadro grave da condição, especialmente os que estão em leitos de UTI, são mais propensos a desenvolver eventos de hipercoagulabilidade sistêmica, devido à resposta inflamatória exacerbada, e consequentemente aumentar a probabilidade de desfechos como TVP e TEP, ambas condições particulares de TEV.

REFERÊNCIAS

1. Wu F, Zhao S, Yu B, Chen YM, Wang W, Song ZG, et al. A new coronavirus associated with human respiratory disease in China. *Nature*. 2020 Feb 3;579(7798).
2. Capell WH, Barnathan ES, Piazza G, Spyropoulos AC, Hsia J, Bull S, et al. Rationale and design for the study of rivaroxaban to reduce thrombotic events, hospitalization and death in outpatients with COVID-19: The PREVENT-HD study. *American Heart Journal*. 2021 May; 235:12–23.
3. Perepu US, Chambers I, Wahab A, Ten Eyck P, Wu C, Dayal S, et al. Standard prophylactic versus intermediate dose enoxaparin in adults with severe COVID-19: A multi-center, open-label, randomized controlled trial. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2021 Jul 18;19(9):2225–34.
4. Ktaa S, Wu J, Nadarajah R, Rashid M, de Belder M, Deanfield J, et al. Incidence and mortality due to thromboembolic events during the COVID-19 pandemic: Multi-sourced population-based health records cohort study. *Thrombosis Research*. 2021 Jun 1;202:17–23.
5. Fernández-Capitán C, Barba R, Díaz-Pedroche MDC, Sigüenza P, Demelo-Rodríguez P, Siniscalchi C, et al. Presenting Characteristics, Treatment Patterns, and Outcomes among Patients with Venous Thromboembolism during Hospitalization for COVID-19. *Seminars in Thrombosis and Hemostasis*. 2021 Jun 1 2021 Nov 28;47(4):351–61.
6. Kwok B, Brosnahan SB, Amoroso NE, Goldenberg RM, Heyman B, Horowitz JM, et al. Pulmonary Embolism Response Team activation during the COVID-19 pandemic in a New York City Academic Hospital: a retrospective cohort analysis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis*. 2020 Sep 10.
7. R. Whittemore, K. Knafl, The integrative review: updated methodology, *J. Adv. Nurs.* 52 (5) (2005) 546–553.
8. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Systematic Reviews*. 2021 Mar 29;10(1).
9. Liu J, Liao X, Qian S, Yuan J, Wang F, Liu Y, et al. Community Transmission of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2, Shenzhen, China, 2020. *Emerging Infectious Diseases*. 2020 Jun;26(6).
10. Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *New England Journal of Medicine*. 2020 May 21;383(2).
11. Roncon L, Zuin M, Barco S, Valerio L, Zuliani G, Zonzin P, et al. Incidence of acute pulmonary embolism in COVID-19 patients: Systematic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*.
12. Porfidia A, Valeriani E, Pola R, Porreca E, Rutjes AWS, Di Nisio M. Venous thromboembolism in patients with COVID-19: Systematic review and meta-analysis. *Thrombosis Research*. 2020 Dec;196:67–74.

13. Mai V, Tan BK, Mainbourg S, Potus F, Cucherat M, Lega JC, et al. Venous thromboembolism in COVID-19 compared to non-COVID-19 cohorts: A systematic review with meta-analysis. *Vascular Pharmacology*. 2021 Aug;139:106882.
14. Zhang R, Li Y, Zhang AL, Wang Y, Molina MJ. Identifying airborne transmission as the dominant route for the spread of COVID-19. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 2020 Jun 11;117(26).
15. Jiménez D, García-Sánchez A, Rali P, Muriel A, Bikdeli B, Ruiz-Artacho P, et al. Incidence of VTE and Bleeding Among Hospitalized Patients With Coronavirus Disease 2019: A Systematic Review and Meta-analysis. *CHEST*. 2020 Nov 17;0(0).
16. Gómez CE, Perdiguerro B, Esteban M. Emerging SARS-CoV-2 Variants and Impact in Global Vaccination Programs against SARS-CoV-2/COVID-19. *Vaccines*. 2021 Mar 11;9(3):243.
17. Rostami M, Mansouritorghabeh H. D-dimer level in COVID-19 infection: a systematic review. *Expert Review of Hematology*. 2020 Nov 1;13(11):1265–75.
18. Lu R, Zhao X, Li J, Niu P, Yang B, Wu H, et al. Genomic characterisation and epidemiology of 2019 novel coronavirus: implications for virus origins and receptor binding. *The Lancet*. 2020 Jan;395(10224).
19. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: Emerging evidence and call for action. *British Journal of Haematology*. 2020 Apr 18;189(5).
20. Suh, Y. J., Hong, H., Ohana, M., Bompard, F., Revel, M. P., Valle, C., Gervaise, A., Poissy, J., Susen, S., Hékimian, G., Artifoni, M., Periard, D., Contou, D., Delaloye, J., Sanchez, B., Fang, C., Garzillo, G., Robbie, H., & Yoon, S. H. (2021). Pulmonary Embolism and Deep Vein Thrombosis in COVID-19: A Systematic Review and Meta- Analysis. *Radiology*, 298(2), E70–E80. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020203557>.
21. Di Minno MND, Ambrosino P, Ambrosini F, Tremoli E, Di Minno G, Dentali F. Prevalence of deep vein thrombosis and pulmonary embolism in patients with superficial vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2016 Mar 15;14(5):964–72.